

## 明 細 書

### 錠剤およびその製造方法

#### 技術分野

本発明は、口腔内で速やかに崩壊する錠剤およびその製造方法に関する。

#### 背景技術

錠剤は携帯が容易であり、服用時に服用量を計測することなく一定量を服用することができる等の利点を有するが、一般にシロップ剤等に比べて服用しづらいという欠点を有する。特に嚥下力が弱い高齢者や小児の場合、飲み込みにくい、咽頭または食道につかえる等の理由から服用を敬遠する人も多い。そこで、このような問題を解決した錠剤として口腔内で速やかに崩壊する錠剤が知られており、水なしでも服用できる口腔内速崩壊錠も知られている。

一方、シクロデキストリン、例えば $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、または $\gamma$ -シクロデキストリンは、それぞれ6、7、または8個のグルコース単位を含む環状分子であり、特に種々の化合物を可溶化または安定化する特性について検討されてきた。また、種々のシクロデキストリン誘導体も知られている。

これまでに、例えば、粉末のシクロデキストリン誘導体を他の賦形剤と錠剤化することによる錠剤の崩壊性の改善(ケミカル・アンド・ファルマシューティカル・ブリティン(Chemical & Pharmaceutical Bulletin), 32(2), 665(1984))、少ししか水溶性でない薬物化合物、シクロデキストリン、生理学的に許容しうる水溶性の酸、および生理学的に許容しうる水溶性有機ポリマーを含有する医薬組成物(特表2002-511073号公報)、微結晶セルロースのような錠剤用賦形剤と $\beta$ -シクロデキストリンのような結合剤を含む直接錠剤形成助剤(特開平5-339197号公報)、単糖類及び二糖類並びにそれらの糖アルコールからなる糖類に、シクロデキストリン類が完全に溶解した溶液を噴霧塗布し、造粒して得られる造粒物、並びに該造粒物に由来する圧縮錠剤(特開2002-255796号公報)等が開示され、シクロデキストリンを添加剤として錠剤の製造に用いることが知られている。

#### 発明の開示

本発明の目的は、シクロデキストリンを含有する錠剤であって、口腔内で速やかに崩壊する錠剤、その製造方法等を提供することである。

本発明は、以下の(1)～(35)に関する。

- (1) 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含む錠剤であって、該錠剤中の70質量%以上の成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であることを特徴とする錠剤。
- (2) さらに滑沢剤を含む前記(1)記載の錠剤。
- (3) 滑沢剤が、錠剤の表面のみに存在していることを特徴とする前記(2)記載の錠剤。
- (4) 滑沢剤が塗布された杵および/または臼を用いた打錠により製造されることを特徴とする前記(1)～(3)のいずれかに記載の錠剤。
- (5) さらに糖類を含む前記(1)～(4)のいずれかに記載の錠剤。
- (6) 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である前記(5)記載の錠剤。
- (7) さらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含む前記(1)～(6)のいずれかに記載の錠剤。
- (8) 活性成分が、ビタミン、カロチノイド、ミネラル、アミノ酸、アミノ酸誘導体、医薬活性成分、植物エキスおよび健康食品素材からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である前記(1)～(7)のいずれかに記載の錠剤。
- (9) シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンである前記(1)～(8)のいずれかに記載の錠剤。
- (10) 錠剤が口腔内速崩壊錠である前記(1)～(9)のいずれかに記載の錠剤。
- (11) 口腔内で40秒以内に崩壊する前記(1)～(10)のいずれかに記載の錠剤。
- (12) 錠剤硬度が25～200Nである前記(1)～(11)のいずれかに記載の錠剤。
- (13) 構成成分として活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含むし、全構成成分の70質量%以上がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体である錠剤の構成成分を混合する工程、次いで得られた混合物を打錠する工程を含む活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリ

ン誘導体を含有する錠剤の製造方法。

(14) 錠剤が、さらに滑沢剤を含む前記(13)記載の製造方法。

(15) 混合物が滑沢剤を含まない混合物であり、滑沢剤を錠剤の表面のみに存在させる工程を含むことを特徴とする前記(14)記載の錠剤の製造方法。

(16) 打錠が滑沢剤を塗布した杵および/または臼を用いて行う打錠である前記(13)～(15)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(17) 混合物が、さらに糖類を含む前記(13)～(16)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(18) 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である前記(17)記載の錠剤の製造方法。

(19) 混合物が、さらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含有する前記(13)～(18)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(20) 活性成分が、ビタミン、カロチノイド、ミネラル、アミノ酸、アミノ酸誘導体、医薬活性成分、植物エキスおよび健康食品素材からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である前記(13)～(19)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(21) シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンである前記(13)～(20)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(22) 錠剤が口腔内速崩壊錠である前記(13)～(21)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(23) 錠剤が口腔内で40秒以内に崩壊する錠剤である前記(13)～(22)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(24) 錠剤が25～200Nの錠剤硬度を有する錠剤である前記(13)～(23)のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

(25) 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有する錠剤において、錠剤の全構成成分の65質量%以上をシクロデキストリンまたは

シクロデキストリン誘導体とすることを特徴とする該錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(26) 錠剤が構成成分としてさらに滑沢剤を含有する錠剤である前記(25)記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(27) 滑沢剤を錠剤の表面のみに存在させることを特徴とする前記(26)記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(28) 滑沢剤が塗布された杵および/または臼を用いて打錠して製造することを特徴とする前記(25)～(27)のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(29) さらに錠剤の構成成分として糖類を存在させることを特徴とする前記(25)～(28)のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(30) 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である前記(29)記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(31) 錠剤が構成成分としてさらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含有する錠剤であることを特徴とする前記(25)～(30)のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(32) 活性成分が、ビタミン、カロチノイド、ミネラル、アミノ酸、アミノ酸誘導体、医薬活性成分、植物エキスおよび健康食品素材からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である前記(25)～(31)のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(33) シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンである前記(25)～(32)のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(34) 錠剤が口腔内速崩壊錠である前記(25)～(33)のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

(35) 錠剤が25～200Nの錠剤硬度を有する錠剤である前記(25)～(34)のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

本発明の錠剤、好ましくは口腔内速崩壊錠は、活性成分とシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有する。

シクロデキストリンとしては、例えば $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン等があげられる。

シクロデキストリン誘導体としては、前述のシクロデキストリンの骨格を有するシクロデキストリン誘導体であれば特に制限されないが、例えばW098/55148号公報に記載の誘導体等があげられる。具体的には、シクロデキストリンの水酸基の1個以上が、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、カルボキシアルキル、カルボキシアルコキシアルキル、アルキルカルボニルオキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキルもしくはヒドロキシアルコキシアルキルによって置換されている誘導体等があげられる。

ここで、該アルキルおよびアルコキシのアルキル部分としては、炭素数1~6のアルキルが好ましく、例えばメチル、エチル、1-メチルエチル、1,1-ジメチルエチル、プロピル、2-メチルプロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル等が好ましい。

また、シクロデキストリン誘導体としては、例えば米国特許第3,459,731号公報に記載されているようなポリエーテル類も包含され、例えば、シクロデキストリンの1個以上の水酸基の水素が、炭素数1~6のアルキル、ヒドロキシル化された炭素数1~6のアルキル、カルボキシル化された炭素数1~6のアルキルもしくは炭素数1~6のアルキルオキシカルボニル化された炭素数1~6のアルキルによって置換されているエーテル類、またはそれらの混合エーテル類等があげられ、好ましくは炭素数1~3のアルキル、ヒドロキシル化された炭素数2~4のアルキルまたはカルボキシル化された炭素数1~2のアルキルによって、さらに好ましくは、メチル、エチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、カルボキシメチルまたはカルボキシエチルによって、置換されているエーテル類等があげられる。

また、シクロデキストリン誘導体としては、例えばスルホブチルシクロデキストリン(米国特許第5,134,127号)等も含まれる。

シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体のうち、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロ

デキストリン、メチル- $\beta$ -シクロデキストリン、モノクロトリアシル- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリンまたはトリアセチル- $\beta$ -シクロデキストリンが好ましく、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンがより好ましく、 $\beta$ -シクロデキストリンがさらに好ましい。

シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体の平均粒子径は、特に限定されないが、例えば1~150 $\mu\text{m}$ であり、5~100 $\mu\text{m}$ であるのが好ましく、10~80 $\mu\text{m}$ であるのがより好ましく、30~60 $\mu\text{m}$ であるのが特に好ましい。平均粒子径は、例えばレーザー回折型粒度分布測定装置(HEROS&RODOS、日本電子製)等を用いて測定することができる。

また、シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体の密度は、特に限定されないが、粉体を容器に静かに入れたときの容積を元に測定される密度(緩め嵩密度)で、0.7g/mL以下であるのが好ましく、0.6g/mL以下であるのがより好ましく、0.5g/mL以下であるのが特に好ましい。粉体を入れた容器に粉体容量の減少がなくなるまで振動(例えばタッピング等)を与えて得られる容積を元に測定される密度(固め嵩密度)では、0.80g/mL以下であるのが好ましく、0.75g/mL以下であるのがより好ましく、0.70g/mL以下であるのが特に好ましい。緩め嵩密度および固め嵩密度は、例えば見掛け比容積減少度測定器(RHK型タッピングマシーン、小西製作所製)等を用いて測定することができる。タッピング条件としては、例えばシリンダー落差2cm、処理時間1分等の条件があげられる。

シクロデキストリンおよびシクロデキストリン誘導体の水分含量は、10質量%以下であるのが好ましく、5質量%以下であるのがより好ましい。

錠剤中にシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体が占める割合は、70質量%以上100質量%未満であり、75~99.9質量%であるのが好ましく、80~99.0質量%であるのがより好ましく、85~95質量%であるのが特に好ましい。

シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体は、1種でまたは複数種を任意に混合して用いることができるが、1種で用いることが好ましい。

活性成分としては、特に制限されないが、例えばビタミン、カロチノイド、ミネラル、アミノ酸、アミノ酸誘導体、医薬活性成分、植物エキス、健康食品素材等が

あげられる。

ビタミンとしては、例えばビタミンA、ビタミンB2、ビタミンB1、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンC、ニコチン酸アミド、パントテン酸カルシウム、ビタミンK2、ビタミンD3、葉酸、ピロロキノリンキノン等があげられる。

カロチノイドとしては、例えば $\beta$ -カロチン、 $\alpha$ -カロチン、ルテイン、クリプトキサンチン、ゼアキサンチン、リコペン、アスタキサンチン、マルチカロチン等があげられる。

ミネラルとしては、例えばカルシウム、マグネシウム、ドロマイト、マンガン、亜鉛、鉄、銅、セレン、クロム、硫黄、ヨウ素等があげられる。

アミノ酸としては、例えば脂肪族アミノ酸(具体的には、グリシン、アラニン等)、分岐鎖アミノ酸(具体的には、バリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン等)、ヒドロキシアミノ酸(具体的には、セリン、トレオニン等)、酸性アミノ酸(具体的には、アスパラギン酸、グルタミン酸等)、酸性アミノ酸アミド(具体的には、アスパラギン、グルタミン等)、塩基性アミノ酸(具体的には、リジン、ヒドロキシリジン、アルギニン、オルニチン等)、含硫アミノ酸(具体的には、システイン、シスチン、メチオニン等)、芳香族アミノ酸(具体的には、フェニルアラニン、チロシン、チロニン等)、複素環式アミノ酸(具体的には、トリプトファン、ヒスチジン等)、イミノ酸(具体的には、プロリン、4-ヒドロキシプロリン等)等があげられる。

アミノ酸誘導体としては、例えばアセチルグルタミン、アセチルシステイン、カルボキシメチルシステイン、アセチルチロシン、アセチルヒドロキシプロリン、5-ヒドロキシプロリン、グルタチオン、クレアチン、S-アデニルメチオニン、グリシルグリシン、グリシルグルタミン、ドーパ、アラニルグルタミン、カルニチン、 $\gamma$ -アミノ酪酸等があげられる。

医薬活性成分としては、例えばアスピリン、アセトアミノフェン、エテンザミド、イブプロフェン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジヒドロコデイン、ノスカピン、メチルエフェドリン、カフェイン、セラペプターゼ、リゾチーム、ジクロフェナクナトリウム、ケトプロフェン、インドメタシン、ブコローム、ベンタゾシン、クロルプロマジン、レセルピン、アルブラゾラム、クロルジアゼポキシド、ジアゼパム、イミプラミン、マプロチリン、エスタゾラム、ニトラゼパム、ジアゼ

バム、フェノバルビタールナトリウム、スコボラミン、パバベリン、シチコリン、メクロフェノキサート、フェニトイン、カルバマゼピン、イソプロテレノール、ジアスターゼ、ランソプラゾール、オメプラゾール、ラベプラゾール、ファモチジン、シメチジン、ラニチジン、デキストロメトルフアン、グアンファシン、コデイン、ジフェニドール、メトクロプラミド、レバロルフアン、テオフィリン、サルブタモール、アンレキサノクス、セラトロダスト、オキシテトラサイクリン、トリウムシノロンアセトニド、クロルヘキシジン、リドカイン、ジフェンヒドラミン、プロメタジン、イソチベンジル、ジゴキシン、プロカインアミド、プロプラノロール、ピンドロール、イソソルビド、フロセミド、デラプリル、カプトプリル、ヒドララジン、ラベタロール、マニジピン、カンデサルタンシレキセチル、メチルドパ、ロサルタン、バルサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、フォラサルタン、フェニレフリン、カルボクロメン、モルシドミン、ベラバミル、シンバスタチン、プラバスタチン、トレピブトン、セファレキシン、アモキシシリン、ピブメシリナム、セフォチアム、セフォゾラン、セフメノキシム、セフスロジンナトリウム、アンピシリン、シクラシリン、スルベニシリンナトリウム、ナリジクス酸、エノキサシン、カルモナムナトリウム、トルブタミド、ボグリボース、ピオグリタゾン、トログリタゾン、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート、イブリフラボン、メトカルバモール、メクリジン、ジメンヒドリナート、リオチロニンナトリウム、デキサメタゾン、プレドニゾロン、オキセンドロン、リユープロレリン、アヘン、モルヒネ、トゴン、オキシコドン、アヘンアルカロイド、コカイン、アロプリノール、コルヒチン、5-フルオロウラシル、マイトマイシン等があげられる。

植物エキスとしては、例えばアロエ、クロレラ、プルーン、プロポリス、アガリクス、高麗人参、イチョウ葉、ケール、レイシ、ノコギリヤシ、ウコン、クルクミン、梅肉エキス、ブドウ種子、松樹脂抽出物、発芽玄米、椎茸菌糸体、舐茶、甘茶、メシマコブ、ごま、にんにく、シャンピニオン、ガルシニア、マリアアザミエキス、シリマリン、セントジョーンズワート、桑葉、ギムネマシルベスタ、シソ、オオバコ、杜仲茶、ウーロン茶、クマザサ、グアバ、田七人参、シトラス、キャッツクロー、エゾウコギ、ベニコウジ、マカ、冬虫夏草、カミツレ、トウガラシ等があげ



られる。また、植物エキスには、植物エキスの原料植物およびその加工品等も含まれる。

健康食品素材としては、例えばローヤルゼリー、食物繊維、プロテイン、ビフィズス菌、乳酸菌、キトサン、健康酢、酵母、核酸、グルコサミン、レシチン、ポリフェノール、卵黄油、フィトステロール、ドコサヘキサエン酸、動物魚介軟骨、スッポン、フォスファチジルセリン、ラクトフェリン、シジミ、エイコサペンタン酸、ゲルマニウム、酵素、ナットウキナーゼ、クレアチン、カルニチン、クエン酸、ラズベリーケトン、コエンザイムQ10、メチルスルホニルメタン、リン脂質結合大豆ペプチド等があげられる。

錠剤中に活性成分が占める割合は、通常0.01～30質量%であり、0.05～29質量%であるのが好ましく、0.1～25質量%であるのがより好ましく、1～20質量%であるのがさらに好ましく、2～15質量%であるのが特に好ましい。

活性成分の形状は、特に制限されないが、微結晶または微粒子の形態であるのが好ましく、その平均粒子径は、例えば1～100 $\mu\text{m}$ であり、5～80 $\mu\text{m}$ であるのが好ましく、10～60 $\mu\text{m}$ であるのがより好ましく、30～50 $\mu\text{m}$ であるのが特に好ましい。

本発明の錠剤は、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含むし、必要に応じて製剤添加剤を含むしてもよい。製剤添加剤としては、滑沢剤、糖類、甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤、崩壊剤等があげられ、好ましくは、滑沢剤、糖類、甘味剤、結合剤、賦形剤、流動化剤、崩壊剤等があげられ、より好ましくは、滑沢剤、糖類、流動化剤等があげられる。本発明の錠剤は、製剤添加剤の1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含むしてもよい。

滑沢剤としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、ステアリン酸や、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム等のステアリン酸金属塩、シヨ糖脂肪酸エステルまたはグリセリン脂肪酸エステル、硬化油脂等があげられる。

錠剤中に滑沢剤が占める割合は、0～20質量%であるのが好ましく、0.01～10質量%であるのがより好ましく、0.05～5質量%であるのが特に好ましい。

また、滑沢剤は、錠剤の表面のみにあっても、錠剤内部に分散していてもよいが、

錠剤の表面のみに滑沢剤が存在しているのが好ましく、この場合、錠剤の表面にある滑沢剤が錠剤中に占める割合は、0.001～5質量%であるのが好ましく、0.005～3質量%であるのがより好ましく、0.01～2質量%であるのが特に好ましい。

糖類としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば単糖類、二糖類、糖アルコール、オリゴ糖等があげられる。

単糖類としては、例えばグルコース、キシロース、ガラクトース、フラクトース等があげられる。二糖類としては、例えばトレハロース、蔗糖、乳糖、バラチノース等があげられる。糖アルコールとしては、例えばマルチトール、エリスリトール、ソルビトール、キシリトール等があげられる。オリゴ糖としては、例えばラフィノース、イヌロオリゴ糖(チコリオリゴ糖)、バラチノースオリゴ糖等があげられる。

糖類の形状は、特に制限されないが、微結晶または微粒子の形態であるのが好ましく、その平均粒子径は、例えば1～100 $\mu\text{m}$ であり、5～80 $\mu\text{m}$ であるのが好ましく、10～60 $\mu\text{m}$ であるのがより好ましく、30～50 $\mu\text{m}$ であるのが特に好ましい。

錠剤中に糖類が占める割合は、0～29.9質量%であるのが好ましく、0.1～25質量%であるのがより好ましく、1～20質量%であるのがさらに好ましく、2～15質量%であるのが特に好ましい。

甘味剤としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、サッカリンナトリウム、グリチルリチンニカリウム、アスパルテム、ステビア、ソーマチン、スクラロース等があげられる。錠剤中に甘味剤が占める割合は、製剤における一般的な使用の量の範囲内であれば特に限定されない。

酸味料としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸等があげられる。錠剤中に酸味料が占める割合は、製剤における一般的な使用の量の範囲内であれば特に限定されない。

結合剤としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、ゼラチン、プルラン等があげられる。錠剤中に結合剤が占める割合は、製剤における一般的な使用の量の範囲内であれば特に限定されない。

抗酸化剤としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、トコフェロール、塩酸システイン、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル等

があげられる。錠剤中に抗酸化剤が占める割合は、製剤における一般的な使用の量の範囲内であれば特に限定されない。

着色剤としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、食用黄色5号、食用赤色2号、食用青色2号等があげられる。錠剤中に着色剤が占める割合は、製剤における一般的な使用の量の範囲内であれば特に限定されない。

香料としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、レモンフレーバー、レモンライムフレーバー、グレープフルーツフレーバー、アップルフレーバー、オレンジフレーバー等があげられる。錠剤中に香料が占める割合は、製剤における一般的な使用の量の範囲内であれば特に限定されない。

賦形剤としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース等があげられる。錠剤中に賦形剤が占める割合は、0～25質量%であるのが好ましく、0.01～20質量%であるのがより好ましく、0.1～15質量%であるのがさらに好ましく、1～10質量%であるのが特に好ましい。

流動化剤としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、微粒二酸化ケイ素等があげられる。錠剤中に流動化剤が占める割合は、0～20質量%であるのが好ましく、0.01～10質量%であるのがより好ましく、0.05～5質量%であるのが特に好ましい。

崩壊剤としては、食品等に使用できるものであれば特に制限されないが、例えば、コーンスターチ、バレイショデンプン、部分アルファ化デンプン等があげられる。錠剤中に崩壊剤が占める割合は、0～25質量%であるのが好ましく、0.01～20質量%であるのがより好ましく、0.1～15質量%であるのがさらに好ましく、1～10質量%であるのが特に好ましい。

本発明の錠剤は、例えば錠剤のかけ、くずれ等が生じない硬度を有しているのが好ましい。錠剤の硬度は、一般的に錠剤硬度計で錠剤の直径方向の破壊強度として測定されるが、その値は15～300Nであるのが好ましく、25～200Nであるのがより好ましく、40～100Nであるのが特に好ましい。錠剤の硬度は、市販の錠剤破壊強度測定機、例えば、富山産業製TH-203CP型等により測定できる。

本発明の錠剤は、口腔内で、咀嚼なしに唾液により速やかに崩壊する口腔内速崩

壊性の口腔内速崩壊錠であるのが好ましく、口腔内での崩壊時間は、60秒以内であるのが好ましく、40秒以内であるのがより好ましく、30秒以内であるのがさらに好ましく、20秒以内であるのが特に好ましい。

口腔内崩壊時間は、例えば複数の成人健常者、例えば5名が、錠剤を咀嚼なしに舌下に含み、錠剤が崩壊するまでの時間(口腔内で異物感が無くなるまでの時間または水なしで咀嚼しないで飲み込むことが可能となるまでの時間)を複数回、例えば5回測定し、それら値の平均値として求めることができる。

本発明の錠剤は、服用するものの好みに応じて、水を用いておよび/または咀嚼して服用することもできるが、口腔内を湿らす程度の少量の水を用いてまたは水を用いずに服用することができる。

本発明の錠剤の形状としては、特に制限されないが、例えば丸錠、三角錠、砲丸錠等があげられる。本発明の錠剤の大きさは、特に制限されないが、例えば質量で0.1~2g、直径で0.3~2.0cmであるのが好ましい。

本発明の錠剤は、例えば上述した該錠剤の各構成成分のすべてを粉末のまま混合するか、該構成成分の一部を造粒物とした後に残りの構成成分を混合するか、該構成成分のすべてを造粒する工程、次いで得られた混合物または造粒物を圧縮成形することにより錠剤を製造する工程を含む製造方法等で製造することができる。より具体的には、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体、必要に応じて滑沢剤、糖類、甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を混合し、得られた混合物を直接打錠法により圧縮成形する製造方法でも、該錠剤の各構成成分の一部を造粒物とした後に残りの成分を混合するか、該構成成分のすべてを造粒して、得られた混合物または造粒物を圧縮成形する製造方法(間接打錠法により圧縮成形する製造方法)でも、製造することができる。圧縮成形に用いる機器は、特に限定されず、例えばロータリー圧縮成形機、油圧プレス機等の圧縮機を用いることができる。前記の直接打錠法により圧縮成形する製造方法は、錠剤の各構成成分をただ単に混合するだけで圧縮成形に付する極めて簡便な製造方法であるので好ましく、製造工程中に該構成成分に水分等の添加をしていないので、錠剤の構成成分の安定性等においても好ましい。

また、本発明の錠剤は、前記各混合物または造粒物に滑沢剤を混合しても製造することができるが、圧縮成形機の杵および/または臼にあらかじめ極微量の滑沢剤を塗布し、滑沢剤が塗布された杵および/または臼を有する圧縮成形機で、滑沢剤を含有しない混合物または造粒物を圧縮成形する、いわゆる外部滑沢打錠方法を用いても製造することができ、該方法は使用する滑沢剤が極微量なので、該錠剤の服用後の崩壊性や該錠剤の構成成分の安定性において好ましい。具体的には、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体、必要に応じて糖類、甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を混合し、滑沢剤は混合しないで混合物を得て、ついで該混合物を、滑沢剤が塗布された杵および/または臼を有する、例えばロータリー打錠機、油圧プレス機等の圧縮機で直接打錠することにより本発明の錠剤を得ることができる。杵および/または臼に滑沢剤を塗布する方法としては、滑沢剤が杵および/または臼に塗布された状態にする方法であれば特に限定されないが、例えば滑沢剤の粉末または滑沢剤を含む液を圧縮空気等により吹き付ける方法、滑沢剤の粉末または滑沢剤を刷毛やブラシ等で塗る方法、滑沢剤の粉末または滑沢剤を含む液に、杵および/または臼を浸す方法、滑沢剤の粉末を打錠する方法等があげられる。

本発明の錠剤の各構成成分の一部またはすべてを造粒する場合(例えば前記の間接打錠法により圧縮成形する製造方法等)においての造粒方法としては、例えば精製水、エタノール等を用いた湿式造粒法、乾式造粒法等をあげることができる。造粒に用いる機器は、特に限定されず、例えば流動層造粒機、転動攪拌造粒機、押し出し造粒機等を用いることができる。

打錠の際の打錠圧は、特に制限されないが、所望の錠剤の硬度および崩壊時間になるよう適至に設定し、好ましくは錠剤の硬度が15～300N、より好ましくは25～200N、特に好ましくは40～100Nで、好ましくは口腔内での崩壊時間が60秒以内、より好ましくは40秒以内、さらに好ましくは30秒以内、特に好ましいは20秒以内となるように設定する。

また、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有する錠剤において、錠剤の全構成成分の65質量%以上をシクロデキストリンまた

はシクロデキストリン誘導体とすることにより、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有する錠剤の崩壊性、好ましくは口腔内における崩壊性を速やかにすることができ、例えば、本発明の錠剤および錠剤の製造方法に関する上記説明において、シクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体の錠剤中に占める割合を、65質量%以上とすることにより、活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有する錠剤の崩壊性、好ましくは口腔内における崩壊性を速やかにする本発明の方法を実施することができる。

### 図面の簡単な説明

第1図 錠剤中の $\beta$ -シクロデキストリン含量(質量%)と錠剤の口腔内崩壊時間(秒)の関連を示す。

### 発明を実施するための最良の形態

以下に具体的な実施例をあげる

#### 実施例1

平均粒子径が $49\mu\text{m}$ 、緩め嵩密度が $0.46\text{g/mL}$ および固め嵩密度が $0.72\text{g/mL}$ である $\beta$ -シクロデキストリン(セルデックスB-100、日本食品加工製)とマルトース(サンマルトS、林原製)を第1表に示す配合比で、ポリエチレン袋内で十分に混合した後、滑沢剤としてショ糖脂肪酸エステル(DKエステルF20W、第一工業製薬製)を杵および臼に塗布し、単発打錠機(縦型成型機6B-2M、菊水製作所製)を用いて直径15mm、750mgの錠剤を打錠した。打錠圧は、それぞれ錠剤硬度が49Nとなるように調整した。

なお、錠剤硬度はKHT-20N硬度測定器(藤原製作所製)を用いて計測した。

第1表

$\beta$ -シクロデキストン(質量%)	20	40	60	70	80	90	98
マルトース(質量%)	80	60	40	30	20	10	2

錠剤中の $\beta$ -シクロデキストリン含量(質量%)と錠剤の口腔内崩壊時間(秒)の関連を第1図に示す。第1図に示すように、実施例1で得られた各錠剤の口腔内崩壊時間は、 $\beta$ -シクロデキストリンとマルトースの配合比が60:40までは $\beta$ -シクロデキストリンの含量の増加と共に直線的にわずかながら減少するのに対し、70:30からは $\beta$ -シクロデキストリンの含量の増加と共に顕著に減少した。すなわち、シクロデキス

トリンを含有する錠剤は、シクロデキストリンの含有量を65%以上とすることで、口腔内における速やかな崩壊性を有するようになることがわかる。

## 実施例2

第2表に示す組成Aの組成で配合し、混合後、錠剤硬度が29.4Nとなるように打錠圧を調整した以外は、実施例1と同様の方法で、 $\beta$ -シクロデキストリンを71.33質量%含有するビタミンC入り錠剤Aを製造した。なお、 $\beta$ -シクロデキストリン(セルデックスB-100、日本食品加工製)、乳糖(SUPER-TAB、旭化成製)、ビタミンC(ロッシュビタミンジャパン製)、リン酸水素カルシウム(太平化学産業製)、オレンジフレーバー(長谷川香料製)、スクラロース(三栄源エフエフアイ製)、ショ糖エステル(DKエステルF20W、第一工業製薬製)を使用した。

第2表

組成	配合A(質量%)	配合B(質量%)
$\beta$ -シクロデキストリン	71.33	0
部分アルファー化澱粉	0	71.33
乳糖	24.50	24.50
ビタミンC	3.06	3.06
リン酸水素カルシウム	1.02	1.02
オレンジフレーバー	0.10	0.10
スクラロース	0.03	0.03

## 比較例1

第2表に示す組成Bの組成で配合し、混合後、錠剤硬度が29.4Nとなるように打錠圧を調整した以外は、実施例1と同様の方法で、部分アルファー化澱粉を71.33質量%含有するビタミンC入り錠剤Bを製造した。なお、部分アルファー化澱粉(PCS FC-30、旭化成製)、乳糖(SUPER-TAB、旭化成製)、ビタミンC(ロッシュビタミンジャパン製)、リン酸水素カルシウム(太平化学産業製)、オレンジフレーバー(長谷川香料製)、スクラロース(三栄源エフエフアイ製)、ショ糖エステル(DKエステルF20W、第一工業製薬製)を使用した。

## 実施例3

実施例2で製造した錠剤Aおよび比較例1で製造した錠剤Bの口腔内崩壊時間(口腔内の異物感が無くなるまで崩壊したか、または水なしで咀嚼しないで飲み込むことが可能となるまで崩壊したと感じるまでの時間)を測定した。測定は、健常人7名で行った。

第3表

錠剤	硬度	口腔内崩壊時間
実施例2の錠剤A	29.4N	15秒
比較例1の錠剤B	29.4N	120秒

第3表に示すように、比較例1で得られた錠剤Bに比べ、実施例2で得られた錠剤Aは口腔内における速やかな崩壊性を示した。

#### 産業上の利用可能性

本発明によれば、口腔内で速やかに崩壊する錠剤、その製造方法等が提供される。



## 請 求 の 範 囲

1. 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有する錠剤であって、該錠剤中の70質量%以上の成分がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体であることを特徴とする錠剤。
2. さらに滑沢剤を含む請求の範囲1記載の錠剤。
3. 滑沢剤が、錠剤の表面のみに存在していることを特徴とする請求の範囲2記載の錠剤。
4. 滑沢剤が塗布された杵および/または臼を用いた打錠により製造されることを特徴とする請求の範囲1～3のいずれかに記載の錠剤。
5. さらに糖類を含む請求の範囲1～4のいずれかに記載の錠剤。
6. 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求の範囲5記載の錠剤。
7. さらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含有する請求の範囲1～6のいずれかに記載の錠剤。
8. 活性成分が、ビタミン、カロチノイド、ミネラル、アミノ酸、アミノ酸誘導体、医薬活性成分、植物エキスおよび健康食品素材からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求の範囲1～7のいずれかに記載の錠剤。
9. シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンである請求の範囲1～8のいずれかに記載の錠剤。
10. 錠剤が口腔内速崩壊錠である請求の範囲1～9のいずれかに記載の錠剤。
11. 口腔内で40秒以内に崩壊する請求の範囲1～10のいずれかに記載の錠剤。
12. 錠剤硬度が25～200Nである請求の範囲1～11のいずれかに記載の錠剤。
13. 構成成分として活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有し、全構成成分の70質量%以上がシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体である錠剤の構成成分を混合する工程、次いで得られた混合

物を打錠する工程を含む活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含有する錠剤の製造方法。

14. 錠剤が、さらに滑沢剤を含む請求の範囲13記載の製造方法。

15. 混合物が滑沢剤を含まない混合物であり、滑沢剤を錠剤の表面のみに存在させる工程を含むことを特徴とする請求の範囲14記載の錠剤の製造方法。

16 打錠が滑沢剤を塗布した杵および/または臼を用いて行う打錠である請求の範囲13～15のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

17. 混合物が、さらに糖類を含む請求の範囲13～16のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

18. 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求の範囲17記載の錠剤の製造方法。

19. 混合物が、さらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含有する請求の範囲13～18のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

20. 活性成分が、ビタミン、カロチノイド、ミネラル、アミノ酸、アミノ酸誘導体、医薬活性成分、植物エキスおよび健康食品素材からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求の範囲13～19のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

21. シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンである請求の範囲13～20のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

22. 錠剤が口腔内速崩壊錠である請求の範囲13～21のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

23. 錠剤が口腔内で40秒以内に崩壊する錠剤である請求の範囲13～22のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

24. 錠剤が25～200Nの錠剤硬度を有する錠剤である請求の範囲13～23のいずれかに記載の錠剤の製造方法。

25. 活性成分およびシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体を含

有する錠剤において、錠剤の全構成成分の65質量%以上をシクロデキストリンまたはシクロデキストリン誘導体とすることを特徴とする該錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

26. 錠剤が構成成分としてさらに滑沢剤を含有する錠剤である請求の範囲25記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

27. 滑沢剤を錠剤の表面のみに存在させることを特徴とする請求の範囲26記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

28. 滑沢剤が塗布された杵および/または臼を用いて打錠して製造することを特徴とする請求の範囲25～27のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

29. さらに錠剤の構成成分として糖類を存在させることを特徴とする請求の範囲25～28のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

30. 糖類が、単糖類、二糖類、糖アルコールおよびオリゴ糖からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求の範囲29記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

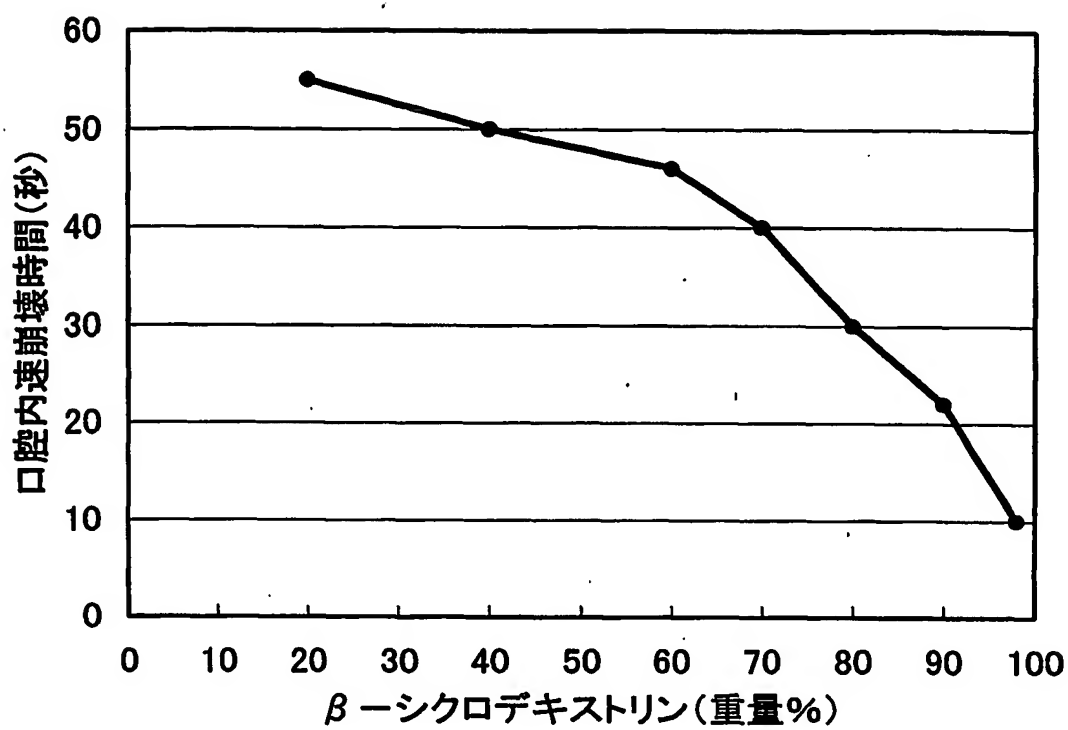
31. 錠剤が構成成分としてさらに甘味剤、酸味料、結合剤、抗酸化剤、着色剤、香料、賦形剤、流動化剤および崩壊剤からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分を含有する錠剤である請求の範囲25～30のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

32. 活性成分が、ビタミン、カロチノイド、ミネラル、アミノ酸、アミノ酸誘導体、医薬活性成分、植物エキスおよび健康食品素材からなる群より選ばれる1成分または任意に組み合わせられた複数の成分である請求の範囲25～31のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

33. シクロデキストリンが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、マルトシル- $\beta$ -シクロデキストリンまたは $\gamma$ -シクロデキストリンである請求の範囲25～32のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

34. 錠剤が口腔内速崩壊錠である請求の範囲25～33のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。

35. 錠剤が25～200Nの錠剤硬度を有する錠剤である請求の範囲25～34のいずれかに記載の錠剤の崩壊性を速やかにする方法。



第1図

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010072

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/40, 47/10, 47/26, 47/36, 31/198, 31/375, A61P3/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> A61K47/40, 47/10, 47/26, 47/36, 31/198, 31/375

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1992-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2004
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2004	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2004

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/REGISTRY (STN), JSTplus (JOIS)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	JP 4-234316 A (Farma Resa S.r.l), 24 August, 1992 (24.08.92), Claims; Par. No. [0022]; example 9 & EP 468392 A1 & US 5476654 A	1, 2, 5-14, 17-26, 29-35 3, 4, 15, 16, 27, 28
X	JP 5-504949 A (Kabi Pharmacia AB.), 29 July, 1993 (29.07.93), Example 4 & WO 91/9599 A1	1, 2, 7, 8, 9
X	JP 2001-302510 A (Eisai Co., Ltd.), 31 October, 2001 (31.10.01), Par. No. [0007]; examples (Family: none)	1-35

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&amp;" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
13 August, 2004 (13.08.04)Date of mailing of the international search report  
14 September, 2004 (14.09.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/010072

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2001-521007 A (R.P. Scherer Corp.), 06 November, 2001 (06.11.01), Claims; Par. No. [0040] & WO 99/21579 A1	1-35
Y	WO 2002/69933 A1 (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 12 September, 2002 (12.09.02), Claims; page 11 & EP 1366759 A1	3,4,11,12, 15,16,23,24, 27,28,35
Y	JP 10-298061 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 10 November, 1998 (10.11.98), Full text (Family: none)	3,4,15,16, 27,28
Y	Shinichiro HIRAI et al., "Shinki Keiko Cephalosporin, Ensan Cefotiamhexetyl no Seizaika Kenkyu", Journal of Pharmaceutical Science and Technology, Japan, 1988, Vol.48, No.3, pages 189 to 196	1-35
Y	FENYVESI, E. et al., Evaluation of cyclodextrin polymer as a disintegrating agent, Journal of Inclusion Phenomena, 1984, Vol.2, Nos. 3 to 4, pages 645 to 654	1-35
A	SALEH, S. Ismail, $\beta$ -Cyclodextrin as a direct compression excipient compared to conventional ones, Journal de Pharmacie de Belgique, 1993, Vol.48, No.5, pages 371 to 377	1-35
A	JP 10-231241 A (Kabushiki Kaisha TTS Gijutsu Kenkyusho), 02 September, 1998 (02.09.98), Claims; examples (Family: none)	1-35

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K47/40, 47/10, 47/26, 47/36, 31/198, 31/375,  
A61P3/02

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> A61K47/40, 47/10, 47/26, 47/36, 31/198, 31/375

## 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1992-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2004年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2004年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2004年

## 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/REGISTRY(STN), JSTplus(JOIS)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J P 4-234316 A (ファルマ レーサ エツセ エルレ) 1992. 08. 24, 【特許請求の範囲】, 【0022】, 実施例9	1, 2, 5-14, 17-26, 29-35
Y	& EP 468392 A1 & US 5476654 A	3, 4, 15, 16, 27, 28
X	J P 5-504949 A (カピ・ファーマシア・アクチエボラーク) 1993. 07. 29, 実施例4 & WO 91/9599 A1	1, 2, 7, 8, 9
X	J P 2001-302510 A (エーザイ株式会社) 2001. 10. 31, 【0007】, 実施例 (ファミリーなし)	1-35

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献  
 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

13. 08. 2004

国際調査報告の発送日

14. 9. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)  
 郵便番号100-8915  
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

川口 裕美子

4C

3127

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2001-521007 A (アール、ビー、シャーラー、コーポレイション) 2001. 11. 06, 【特許請求の範囲】 , 【0040】 & WO 99/21579 A1	1-35
Y	WO 2002/69933 A1 (協和醗酵工業株式会社) 2002. 09. 12, 【特許請求の範囲】 , 第11頁 & EP 1366759 A1	3, 4, 11, 12, 15, 16, 23, 24, 27, 28, 35
Y	JP 10-298061 A (田辺製薬株式会社) 1998. 11. 10, 全文 (ファミリーなし)	3, 4, 15, 16, 27, 28
Y	平井真一郎 他, 新規経口セファロsporin, 塩酸セフォチアムヘキセチルの製剤化研究, 薬剤学, 1988, Vol.48, No.3, pp.189-196	1-35
Y	FENYVESI, E. et al., Evaluation of cyclodextrin polymer as a disintegrating agent, Journal of Inclusion Phenomena, 1984, Vol.2, No.3-4, pp.645-54	1-35
A	SALEH, S. Ismail, $\beta$ -Cyclodextrin as a direct compression excipient compared to conventional ones, Journal de Pharmacie de Belgique, 1993, Vol.48, No.5, pp.371-377	1-35
A	JP 10-231241 A (株式会社ティ・ティ・エス技術研究所) 1998. 09. 02, 【特許請求の範囲】 , 実施例 (ファミリーなし)	1-35